



## Profil étiologique des microangiopathies thrombotiques rénales au Centre Hospitalier et Universitaire de Tunis

## Etiological profile of renal thrombotic microangiopathy in Tunis University Hospital

Mouna Jerbi<sup>1,2</sup>, Hela Daoud<sup>2,3</sup>, Imen Rahali<sup>1,2</sup>,  
Hanene Gaied<sup>1,2</sup>, Imen Gorsane<sup>2,3</sup>, Rim  
Goucha<sup>1,2</sup>, Taieb Ben Abdallah<sup>2,3</sup>

## Correspondance

Mouna Jerbi, MD

Courriel : mounaeleuch@outlook.fr

## Summary

**Context and objective.** Renal thrombotic microangiopathy (TMA) is a histological lesion that can be observed in several pathological settings. The present study aimed to describe the different etiological contexts in which TMA has been observed and provide particularities. **Methods.** A retrospective and descriptive study over a 16-year period, from January 2000 to January 2016 was conducted at the Tunis University Hospital. All patients aged over 16 years and presenting with TMA at renal biopsy were analyzed. **Results.** 100 cases of renal TMA were collected. The mean age of patients at the time of renal biopsy was  $38.5 \pm 12.9$  years. The clinical picture was dominated by hypertension observed in 70 patients. Results of the laboratory investigations were as follows: kidney injury was noted in 92 patients and biological TMA was observed in 10 patients. At the renal biopsy, arteriolar TMA was seen in all patients and glomerular TMA was seen in 15 patients. Seventy-three patients reached end stage renal disease. TMA was observed mainly in association with glomerular nephropathy outside lupus nephropathy in 47 cases, lupus nephropathy in 19 cases, malignant hypertension in 18 cases and post-renal transplantation in 9 cases. TMA was related to atypical hemolytic uremic syndrome in one case and 6 sporadic cases were observed. **Conclusion.** Renal TMA has been observed in several pathological situations. Comparative studies with matched control cases in each group but without TMA lesions should be performed to identify risk factors for developing TMA and the influence of TMA on renal prognosis in each etiological setting.

**Keywords:** etiology, renal biopsy, renal thrombotic microangiopathy

Received: June 23<sup>th</sup>, 2020

Accepted: September 17<sup>th</sup>, 2020

1 Service de Néphrologie Hôpital Mongi Slim, La Marsa

2 Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

3 Service de Médecine A, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

## Résumé

**Contexte et objectif.** La microangiopathie thrombotique (MAT) rénale est une lésion histologique caractérisée par la présence de microthrombi obstruant les vaisseaux de la microcirculation rénale. Actuellement, les patients atteints de MAT rénale sont répartis en fonction du contexte étiologique. L'objectif de la présente étude était de décrire les différents contextes pathologiques au cours desquels une MAT rénale a été observée. **Méthodes.** Il s'agissait d'une étude documentaire (16 ans). L'étude a inclus tous les patients adultes ayant des lésions de MAT à la ponction biopsie rénale (PBR). **Résultats.** Parmi 3240 PBR réalisées, la MAT a été observée chez 100 patients soit une incidence moyenne de 6,7 cas/an. L'âge moyen était de  $38,5 \pm 12,9$  ans avec une prédominance masculine. Les lésions de MAT rénale ont été associées à plusieurs contextes pathologiques : les néphropathies glomérulaires (47%), les néphropathies lupiques (19%), l'HTA maligne (18%), post transplantation rénale (9%), postgreffe de cellules souches hématopoïétiques (1%), post partum (2%), un contexte néoplasique (1%), une origine médicamenteuse (1%), un syndrome des antiphospholipides primaire (1%), et un syndrome hémolytique et urémique (1%). **Conclusion.** La MAT rénale est fréquemment secondaire et s'associe à plusieurs contextes pathologiques. Cependant un SHUa/PTT sous-jacents devrait toujours être recherchés.

**Mots-clés :** étiologie, biopsie rénale, microangiopathie thrombotique rénale

Reçu le 23 juin 2020

Accepté le 17 septembre 2020

## Liste des abréviations

ADAMTS13: ADISintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats

DGKE : DiacylGlycérolKinase Epsilon

GEC : glomérulopathie extracapillaire

GEM: glomérulopathie extramembraneuse

HELLP syndrome: hemolysis elevated liver enzymes and low platelet

LES : lupus érythémateux disséminé

MMACHC: Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria type C protein

PL : syndrome des antiphospholipides

PTT : Prurpura thrombotique thrombocytopenique

SAPL : syndrome des antiphospholipides

SHUa : Syndrome hémolytique et urémique atypique

## Introduction

La microangiopathie thrombotique (MAT) est une lésion histologique au cours de laquelle des microthrombi obstruant la microcirculation sont formés. Le rein est l'organe principal atteint de cette lésion histologique. De ce fait, la confirmation du diagnostic se fait via la ponction biopsie rénale (PBR). Sur le plan biologique, la MAT se traduit par l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin, d'une thrombopénie périphérique de consommation et d'une défaillance d'organe d'origine ischémique (1-2). Actuellement, les patients atteints de MAT ne sont plus considérés comme étant un groupe homogène de malades et sont actuellement répartis en fonction du contexte étiologique. Les MATs peuvent être primitives dans le cadre d'un Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa)/un Purpura Thrombopénique Thrombopathique (PTT) ou secondaires à plusieurs pathologies. Quelle que soit l'origine de la MAT rénale un SHUa ou PTT devraient être toujours évoqués. Plusieurs classifications (1,3-6) ont été proposées et ont tenté de répondre à cette diversité. La plus récente et la plus exhaustive étant celle énoncée par Brocklebank *et al.* (1) en 2018. Dans tous les centres de Néphrologie de la Tunisie, les lésions de MAT observées sur les biopsies rénales sont interprétées en fonction du contexte pathologique du patient. Cependant, il n'existe pas ni à l'échelle locale ni nationale une classification des lésions de MAT rénale réunissant les étiologies les plus fréquentes de la MAT rénale, dans la population tunisienne. Ainsi, l'objectif de cette présente étude était de décrire les différents contextes pathologiques au cours desquels une MAT rénale a été observée dans le plus grand centre de Néphrologie de la Tunisie.

## Méthodes

### *Nature de l'étude*

Il s'agit d'une étude documentaire et descriptive. Cadre et période de l'étude  
Elle a eu pour cadre le service de Néphrologie de l'hôpital Charles Nicolle, sur une durée de seize ans allant du mois de janvier 2000, jusqu'au mois de janvier 2016.

### *Population de l'étude et critères de sélection*

Les critères d'inclusion étaient : tous les dossiers des patients adultes âgés de plus que 16 ans, ayant bénéficié d'une ponction biopsie rénale (PBR) qui a objectivé des lésions de MAT rénale. Les critères de non inclusion étaient : les patients dont les dossiers étaient non exploitables (anamnèse et explorations incomplètes), les patients ayant bénéficié d'une PBR au laboratoire de pathologie rénale mais qui n'ont pas été suivis au service.

### *Paramètres d'intérêt*

Les paramètres précisés dans l'étude étaient : les paramètres épidémiologiques (âge, genre, consanguinité parentale), cliniques, biologiques (Créatininémie, le taux des plaquettes, le bilan d'hémolyse) et le contexte pathologique. La PBR a été réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du service, du prélèvement jusqu'à la lecture. En l'absence de contre-indications, le prélèvement était réalisé sous repérage échographique par voie percutanée chez tous les patients. La ponction a été effectuée sous anesthésie locale avec une aiguille de Vim Silverman 14 G jusqu'à l'année 2014, période à laquelle le pistolet à usage unique 14 ou 16 G a remplacé l'aiguille précitée.

Habituellement, au moins deux fragments ont été prélevés : l'un pour la lecture au microscope optique et l'autre pour une étude en immunofluorescence.

Dans la présente étude, la classification utilisée pour répartir les malades en groupes était celle de Brocklebank *et al.* (1) (tableau 1).

### Tableau 1. Classification de Brocklebank, *et al* (1)

Les microangiopathies thrombotiques primaires héréditaires

- PTT héréditaire par mutations de l'ADAMTS13
- SHUa en rapport avec des mutations au niveau des gènes codant pour les facteurs régulateurs de la voie alterne du complément, essentiellement le facteur H.
- Déficit en cobalamine C en rapport avec une mutation au niveau du gène de la MMACHC
- La mutation au niveau du gène de la DGKE (rare, enfant de moins d'un an)

Les microangiopathies thrombotiques primaires acquises

- PTT acquis par la présence d'anticorps(Ac) anti-ADAMTS13
- SHUa acquis en rapport avec la présence d'Ac anti facteur H

Les microangiopathies thrombotiques d'origine infectieuse

- SHU typique ou post-diarrhéique de l'enfant suite à un épisode infectieux à *Escherichia coli* entéro-hémorragique.
- Infection par le virus de la HIV
- Infection à pneumocoque sécrétant une neuraminidase
- Une infection bactérienne non spécifique, virale, fongique ou parasitaire

Les microangiopathies thrombotiques secondaires

- Les néphropathies glomérulaires (GEM, GEC)
- Prise médicamenteuse dose dépendante ou à médiation immune
- Toxicomanie (la cocaïne+++)
- Une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Une maladie auto-immune (LES, SAPL)
- Une hypertension artérielle maligne
- Un cancer solide ou hématologique
- Une grossesse ou en post partum dans le cadre d'un PTT, d'un SHUa ou d'un HELLP syndrome

#### Définitions opérationnelles

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) pour évaluer la fonction rénale a été estimé selon la formule de Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD):

$$DFGe = 175 \times (\text{Scr} \times 0.0113) - 1.154 \times \text{âge} - 0.203 \times 0.742 \text{ (si femme)} \times 1.212 \text{ (si sujet noir)}$$

Le DFG est exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup> de surface corporelle, la créatinine sérique en μmol/l.

La maladie rénale chronique (MRC), selon les *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012, est retenue lorsque le DFG, estimé selon l'équation MDRD, est inférieur à 60 mL/min/m<sup>2</sup> ou lorsqu'il existe une atteinte

rénale (histologique, morphologique ou biologique) avec ou sans réduction du DFG pendant plus de 3 mois (7).

L'HTA maligne était définie selon les recommandations de la Société européenne de Cardiologie/société européenne d'hypertension artérielle (ESC/ESH) de 2013 (8) par l'association d'une PAD ≥ 130 mmHg et d'une atteinte ischémique d'un organe cible parmi la rétine (rétinopathie hypertensive stade 2 ou 3 de KirKendall), le rein, le cœur et le cerveau.

La MAT biologique (systémique) est définie par l'association d'une anémie, d'une thrombopénie et d'un critère parmi les 3 critères suivants(9):

- un taux de schizocytes ≥ 2% au frottis sanguin ;
- un taux bas d'haptoglobine ;
- un taux de LDH élevé.

Le Syndrome des antiphospholipides (SAPL) était défini par l'association de (10) :

- manifestations cliniques à savoir des accidents thrombotiques veineux ou artériels ou des complications obstétricales (il s'agit de fausses couches répétées et/ou de complications plus tardives de la grossesse) ;
- manifestations immunologiques: la présence d'anticorps antiphospholipides, au moins à deux reprises à 3 mois d'intervalle ;
- le HELLP syndrome était défini par l'association de (11):

- une hémolyse définie par la présence de schizocytes >2%, d'une bilirubine totale >12mg/l ou de LDH > 600UI/l ;
- une cytolysé hépatique définie par des aspartates amino-transférases (ASAT) > 70UI/l ;
- une thrombopénie.

Un pourcentage normal du facteur H du complément était défini par un pourcentage entre 70 et 130%.

Le diagnostic de MAT rénale a été retenu à la PBR devant la présence de signes de MAT glomérulaire (une turgescence des cellules endothéliales, un élargissement de l'espace sous endothélial par le dépôt d'une substance mucoïde entraînant un épaissement intimal) et/ou de MAT artériolaire (des thromboses, des

microanévrismes, une mésangiolyse, une turgescence des cellules endothéliales et à un stade plus avancé une duplication de la membrane basale glomérulaire (MBG) prenant un aspect en double contour).

#### Analyse statistique

Les patients ont été répartis selon l'étiologie en groupes et sous-groupes.

#### Considérations éthiques

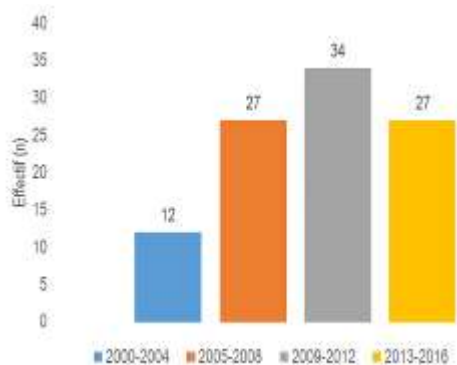
Les règles de confidentialité et d'anonymat ont été respectées.

### Résultats

#### Caractéristiques générales de la population de l'étude

Parmi un total de 3240 PBR réalisées entre le mois de janvier 2000 et le mois de janvier 2016, la MAT a été observée chez 100 patients.

L'incidence moyenne était de 6,7 cas/an. L'incidence de la MAT entre 2000 et 2016 est présentée par la figure 1.



**Figure 1.** Incidence de la MAT entre 2000 et 2016

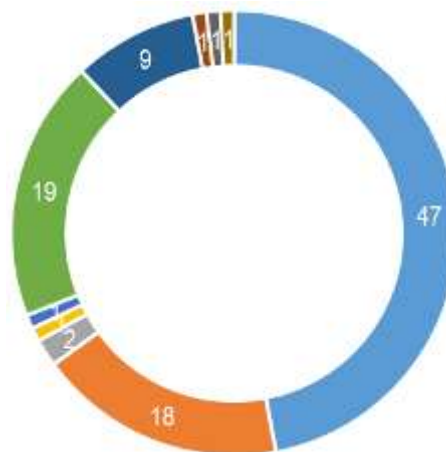
L'âge moyen des patients au moment de la réalisation de la PBR était de 38,5+/-12,9 ans avec des extrêmes de 19 et de 72 ans.

Une prédominance masculine a été observée chez 52 hommes et 48 femmes soit un sex-ratio H/F de 1,1. Une consanguinité parentale au premier degré a été retrouvée chez 40% des patients.

Le tableau clinique était dominé par une HTA observée chez 70 patients. Une insuffisance rénale a été objectivée chez 92 patients avec un taux moyen de créatinine sanguine de 551µmol/l, la MAT biologique chez 10 patients. L'étude anatomopathologique a montré une MAT glomérulaire chez 15% des patients alors

que la MAT artériolaire a été observée chez 100% des patients. Dix patients avaient présenté une complication hémorragique post PBR et une néphrectomie d'hémostase a été réalisée chez un patient. L'évolution vers la dialyse a été observée chez 73 patients. Le décès a été observé dans 13 cas.

Les lésions de MAT rénale ont été associées à plusieurs contextes pathologiques. Suivant cette association nous avons répartis nos malades (Figure 2).



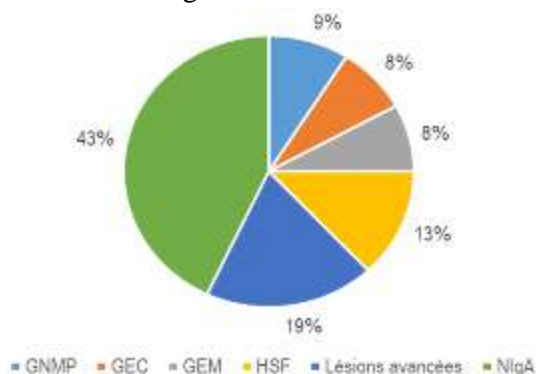
**Figure 2.** Distribution des patients avec MAT prouvée histologiquement selon le contexte pathologique.

- Une néphropathie glomérulaire =47 patients
- Une HTA maligne=18 patients.
- Une néphropathie lupique =19 patients
- Une transplantation rénale=9 patients
- Une greffe de cellules souches hématopoïétiques = 1 patient
- En postpartum=2 patientes
- Une cause néoplasique (un myélome multiple) = 1 patiente
- Une origine médicamenteuse (les oestrogènes/progestatifs) =1 patiente
- Un syndrome des antiphospholipides primaire=1 patiente
- Un SHUa médié par le complément=1 patient

#### Les néphropathies glomérulaires avec des lésions de MAT

L'effectif total des patients présentant une néphropathie glomérulaire en dehors d'une NL était de 47 patients. L'âge moyen au moment de la réalisation de la PBR était de 38,6+/-13,3 ans. Le sex-ratio H/F était de 30/17=1,7.

La consanguinité parentale était retrouvée dans 22 cas soit 47% des cas. Le taux moyen de créatinine sanguine était de 582.57 +/- 215 µmol/l. L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 42 patients (89%) avec un DFGe MDRD moyen de 10.1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Les lésions glomérulaires étaient dans 9 cas trop avancées pour pouvoir être classées. Dans les autres cas le type histologique était variable. Ceci est illustré au niveau de la figure 3.



**Figure 3.** Les types histologiques des néphropathies glomérulaires avec lésions de MAT rénale  
 NIgA : néphropathie à IgA ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GEC : glomérulonéphrite extracapillaire ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative

*Le sous-groupe :* Les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA avec des lésions de MAT

L'effectif total était de 20 malades. Le sex-ratio H/F était de 14/6=2,3. Une consanguinité parentale au premier degré a été objectivée chez 8 malades. L'âge moyen des patients était de 32,5+/-8,1 [20-49 ans] au moment de la réalisation de la PBR. Sept patients (35%) étaient tabagiques. L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 100% des malades avec un taux moyen de créatinine sanguine de 600.2+/-291µmol/l soit un DFGe MDRD moyen de 10.1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Deux malades étaient au stade 2 de la MRC, 3 étaient au stade 3 de la MRC et 15 étaient au stade 5 de la MRC.

*Le sous-groupe 2 :* Les autres néphropathies glomérulaires avec des lésions de MAT

L'effectif total était de 27 malades répartis comme suit :

- Néphropathie glomérulaire avancée chez 9 patients.

- Hyalinose segmentaire et focale (HSF) chez 6 patients. Chez 5 de ces patients, les lésions de MAT ont été objectivées sur une deuxième PBR qui a été réalisée devant une dégradation de la fonction rénale, au moins 1 an après un traitement par la ciclosporine. Les lésions de MAT et la HSF ont été objectivées sur une même PBR chez le sixième patient.
- Une glomérulopathie extramembraneuse (GEM) chez 4 patients.
- Une glomérulopathie extracapillaire (GEC) chez 4 patients, répartis comme suit :
  - deux patients ayant une polyangéite microscopique ;
  - un patient ayant une granulomatose avec polyangéite
  - une patiente ayant une maladie des anticorps anti-MBG.
- Une glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) chez 4 patients. La GNMP était en rapport avec une cryoglobulinémie dans 1 cas.

L'âge moyen au moment de la réalisation de la PBR était de 43,5+/-13,3 ans avec des extrêmes de 21 et de 72 ans. Le sex-ratio H/F était de 16/11=1,4. La consanguinité parentale au premier degré a été objectivée chez 14 malades. Dix-sept patients (63%) étaient tabagiques. L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 22 malades (81%) des malades avec un taux moyen de créatinine sanguine de 569.34+/- 241µmol/l [75-1700 µmol/l] soit un DFGe MDRD moyen de 10.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*L'HTA maligne associée à des lésions de MAT*

Dix-huit patients avaient des lésions de MAT rénale dans un contexte d'HTA maligne. Le sex-ratio H/F était à 1.6 soit 11 hommes et 7 femmes. L'âge au moment de la réalisation de la PBR était en moyenne à 38.7+/-12.5 ans avec des extrêmes de 19 et de 64 ans. Douze patients (67%) étaient issus d'un mariage consanguin au premier degré.

L'insuffisance rénale a été retrouvée chez tous les malades avec un taux moyen de créatinine sanguine de  $712.64 \pm 303 \mu\text{mol/l}$  [230-1400  $\mu\text{mol/l}$ ] soit un DFGe MDRD moyen de 8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### *Les néphropathies lupiques associées à des lésions de MAT*

Les lésions de MAT ont été retrouvées chez 19 malades ayant un lupus érythémateux disséminé (LES) parmi 131 patients lupiques suivis dans notre service et ayant eu une PBR entre janvier 2000 et janvier 2016. Treize patients avaient un LES avec SAPL secondaire. L'âge au moment de la réalisation de la PBR était de  $34,4 \pm 12,6$  ans en moyenne avec des extrêmes de 19 et de 65 ans. Le sex-ratio H/F était de 2/17 soit 0,12. Sept patients (37%) étaient issus d'un mariage consanguin de premier degré. L'atteinte rénale (la NL associée à des lésions de MAT) était inaugurale chez 8 patients qui n'étaient pas suivis pour un LES.

Onze patients étaient déjà suivis pour un LES. Parmi eux, 3 patientes avaient une NL diagnostiquée sur une première PBR. Le délai moyen entre le diagnostic du LES et de la MAT chez ces malades était de  $6,3 \pm 4,2$  ans [2-12 ans]. L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 17 malades (89%) avec un taux moyen de créatinine sanguine de  $288.68 \pm 103 \mu\text{mol/l}$  [52-831  $\mu\text{mol/l}$ ] soit un DFGe MDRD moyen de 17.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### *Les lésions de MAT en post transplantation rénale*

Neuf patients transplantés rénaux avaient des lésions de MAT à la ponction biopsie du greffon (PBG). L'âge des patients au moment de la ponction biopsie du greffon (PBG) a été en moyenne de  $43 \pm 10$  ans avec un minimum de 25 et un maximum de 60 ans. La consanguinité parentale était observée chez 2 receveurs. Le sex-ratio H/F était de 7/2=3,5. La dégradation de la fonction du greffon a été retrouvée chez tous les malades avec un taux moyen de la créatinine sanguine au moment de la PBG de  $448.33 \pm 322.49 \mu\text{mol/l}$  [149-1009  $\mu\text{mol/l}$ ] soit un DFGe MDRD moyen de 13.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La MAT chez les patients greffés inclus dans notre étude était en rapport avec :

- une toxicité aux anticalcineurines dans 3 cas ;
- un rejet chronique à médiation humorale dans 1 cas ;
- une infection à BK virus dans 1 cas ;
- une réactivation d'une infection ancienne à CMV dans 1 cas ;
- une origine multifactorielle chez 2 patients. Un patient avait présenté des lésions en rapport avec une toxicité des anticalcineurines, une récurrence de la néphropathie à IgA (NIgA) et un rejet chronique à médiation humorale. Un patient avait une réactivation d'une infection ancienne à CMV et une récurrence de la NIgA.

L'origine des lésions de MAT chez un patient était inconnue. En effet la PBG avait montré des lésions de nécrose tubulaire sans stigmate de rejet humoral, ni de toxicité médicamenteuse ni de lésions évoquant une infection virale.

#### *Les cas sporadiques*

\* Un cas de MAT rénale en post greffe de cellules souches hématopoïétiques

Il s'agit d'un patient âgé de 54 ans suivi pour une leucémie aigue lymphoblastique traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur vivant apparenté. Le conditionnement avant l'allogreffe avait inclus une irradiation corporelle totale. Au cours de son suivi, le patient a eu une réactivation d'une infection ancienne à CMV et une maladie chronique du greffon contre l'hôte, pour laquelle il a été mis sous ciclosporine. La PBR a été réalisée devant une HTA, une protéinurie, une hématurie et un taux de créatininémie à 185  $\mu\text{mol/l}$  soit un DFGe MDRD de 35.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Stade 3 MRC).

\* Deux cas de MAT rénale survenus en post partum

Cas 1 :

Il s'agissait de deux patientes primigeste et multigeste respectivement de 24 et 30 semaines d'aménorrhées âgées de 30 et 38 ans, transférées au j4 et j8 post-partum pour insuffisance rénale

aigue dans un contexte de prééclampsie. Elles avaient respectivement, un taux de créatinine sanguine de 981 et 974  $\mu\text{mol/l}$  soit des DFG<sub>e</sub> MDRD respectifs de 4,3 et 1,1  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ .

\* Un cas de MAT dans un contexte néoplasique (myélome multiple)

Il s'agit d'une patiente âgée de 68 ans. Elle a été hospitalisée pour prise en charge d'une dégradation de la fonction rénale (créatinine à  $735\mu\text{mol/l}$  soit un DFG<sub>e</sub> MDRD de 5.1  $\text{ml/min/1.73m}^2$  (Stade 5 MRC)) avec des chiffres tensionnels élevés. Les explorations avaient conclu au diagnostic de myélome multiple à chaîne légère lambda avec une infiltration plasmocytaire dystrophique à 40 %.

\* Un cas de MAT rénale médicamenteuse

Une patiente âgée de 32 ans hypertendue suivie pour une MRC avec une insuffisance rénale chronique (IRC) post toxémie gravidique stable depuis deux ans. Ses chiffres de créatinine étaient aux alentours de  $160 \mu\text{mol/l}$ . Elle a été hospitalisée pour une dégradation récente de sa fonction rénale avec un taux de créatinine sanguine de  $430\mu\text{mol/l}$  soit un DFG<sub>e</sub> MDRD de 11  $\text{ml/min/1.73m}^2$  (Stade 5 MRC)) et ceci suite à une prise récente d'oestrogénostatifs. Elle a bénéficié de la PBR montrant une thrombose artériolaire et un aspect en bulbe d'oignon.

\* Un cas de MAT dans un contexte de syndrome des antiphospholipides primaire (SAPL primaire) :

Il s'agit d'une patiente âgée de 25 ans adressée pour la prise en charge d'une HTA sévère et d'une protéinurie. Son taux de créatinine sanguine était de  $101\mu\text{mol/l}$  soit un DFG<sub>e</sub> MDRD de 61.6  $\text{ml/min/1.73m}^2$  (Stade 2 MRC)). Les explorations ont conclu à un SAPL primaire.

\* Un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) associé à des lésions de MAT :

Il s'agit d'un patient âgé de 27 ans issu d'un mariage consanguin au premier degré. Ce patient a été admis pour la prise en charge d'une dégradation de sa fonction rénale et d'une hématurie macroscopique, des chiffres

tensionnels élevés. Son taux de créatinine sanguine était de  $556 \mu\text{mol/l}$  soit un DFG<sub>e</sub> MDRD de 11.4  $\text{ml/min/1.73 m}^2$  (Stade 5 MRC)). Les explorations ont conclu à un SHU atypique de l'adulte avec un déficit en facteur et I du complément.

## Discussion

La MAT est une lésion histologique définie par la présence de thrombi au niveau de la microcirculation. Ces thrombi siègent essentiellement au niveau de la microcirculation rénale. Cet aspect histologique peut être observé au cours de plusieurs contextes pathologiques au cours desquels un SHU<sub>a</sub> ou un PTT devraient être toujours évoqués.

Cent cas de MAT ont été retenus dans la présente étude, sur un total de 3240 PBR, durant une période de 16 ans, soit une incidence de 6,7 cas/an. Dans cette étude, l'incidence des cas de la MAT rénale a observé une nette augmentation par rapport à une étude précédente réalisée dans le même service, ayant fait le sujet d'une thèse de M. Abdelmoula intitulée « la micro-angiopathie thrombotique de l'adulte » dans laquelle 32 cas de MAT rénale ont été trouvés sur une période de 11 ans (janvier 1988-décembre 1999) soit une incidence de 2,9 cas/an. Cette augmentation de l'incidence pourrait être attribuée à l'élargissement des indications amenant à la réalisation d'une PBR et à une meilleure reconnaissance des lésions de MAT. Cependant cette incidence peut être sous-estimée puisque la thrombopénie et l'anémie qui font partie du tableau biologique de la MAT, sont des facteurs limitant la réalisation de la PBR.

Une prédominance masculine était observée, ceci a aussi été noté dans la thèse suscitée de M. Abdelmoula et dans la littérature (12). Cette prédominance pourrait être expliquée par le nombre important de patients ayant une NIgA dans notre échantillon. Par ailleurs la prédominance féminine observée entre l'âge de 30 et 40 ans était en rapport avec le nombre important de patients ayant un LES appartenant à cette tranche d'âge. L'âge moyen des patients était similaire à ce qui a été rapporté dans la

thèse suscitée et dans la littérature (9). Une consanguinité parentale au premier degré était retrouvée chez 40% de nos malades ceci pourrait être un indicateur de l'implication d'un facteur génétique dans la survenue des lésions de MAT. L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 92% des malades avec un taux moyen de créatinine sanguine de 551  $\mu\text{mol/l}$  soit une insuffisance rénale avancée et un pronostic rénal réservé.

La constatation de lésions de MAT au cours de plusieurs contextes pathologiques avait amené plusieurs équipes à établir des classifications en fonction de ces contextes (1,3-6). Le nombre important de situations pathologiques au cours desquelles cette lésion histologique a été observée a fait que les patients ayant une MAT rénale n'étaient plus considérés comme un groupe homogène de malades. En effet, dans la littérature, chaque contexte étiologique a été étudié individuellement. De ce fait, il y a peu de travaux ayant abordé le sujet de la MAT rénale dans ces différentes présentations cliniques et contextes étiologiques. Buob *et al.* (9) dans une étude réalisée en 2016, incluant 53 patients présentant une MAT rénale, avaient rapporté que la MAT était d'origine secondaire dans 44 cas (83%).

Dans la présente étude, les patients ont été répartis en fonction des circonstances pathologiques au cours desquelles les lésions de MAT ont été observées. Dans 99% des cas les lésions de MAT des malades étaient d'origine secondaire.

#### *La MAT rénale au cours des néphropathies glomérulaires*

A l'exception de la NIgA au cours de laquelle l'association des lésions de MAT a fait l'objet de plusieurs études, la revue de la littérature ne rapporte que quelques cas sporadiques de néphropathies glomérulaires associées à une MAT. En effet, les lésions de MAT sont plus observées au cours de la NIgA qu'au cours des autres néphropathies (13).

Le mécanisme physiopathologique entraînant l'apparition concomitante des lésions glomérulaires et des lésions de MAT demeure

inconnu, plusieurs hypothèses étaient émises dans la littérature :

- L'implication de la voie alterne du complément a été évoquée (14-15) au cours de la NIgA (16-18) et de la GNMP. Au cours de la GNMP, et plus particulièrement au cours de la GNMP type 2, le rôle des Anticorps (Ac) connus sous le nom de C3 Nephritic factor (C3NeF) dans la dysrégulation de la voie alterne du complément est déjà reconnu (15,19) ;
- Un PTT acquis par la présence d'auto-anticorps anti ADAMTS13 était décrit dans quelques cas sporadiques de GEC et de GEM (12,20-23). Dans ce contexte, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette association ne sont pas encore clairement définis. Le mécanisme auto-immun à l'origine de la formation des ANCA, des Anti-MBG et des Ac anti PLA2R serait aussi responsable de la formation d'Anticorps anti-ADAMTS13 au cours de ces processus.
- Selon certaines études, les lésions de MAT observées au cours des néphropathies glomérulaires et en particulier la NIgA sont en rapport avec une HTA maligne qui peut s'associer dans ce contexte (24).
- L'association des lésions de MAT à une néphropathie glomérulaire et en particulier la HSF primitive se fait d'une façon aléatoire et aucun mécanisme physiopathologique ne relie les deux maladies (1). Dans notre étude, chez 5 patients ayant une HSF primitive, les lésions de MAT ont été objectivées au moins un an après un traitement par la ciclosporine et seraient secondaires à la toxicité de cette dernière. En effet la constatation de lésions de MAT secondaires à un traitement par ciclosporine au niveau du transplant rénal mais aussi du rein natif a été décrite dans la littérature (25). La ciclosporine agirait directement au niveau des cellules endothéliales entraînant la lyse de ses dernières et la libération de la thromboxane A2 aux propriétés prothrombotiques (26).



### *La MAT rénale au cours de l'hypertension artérielle maligne*

Selon Espinosa *et al.* (27), 13% des MAT rénales sur une série de 65 PBR étaient en rapport avec une HTA maligne. Dans la présente étude, 18% des cas de MAT rénales étaient secondaires à une HTA maligne. Sur le plan physiopathologique, l'apparition de lésions de MAT dans un contexte d'HTA maligne impliquerait le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), dont l'activation entraînerait des lésions au niveau de l'endothélium (28-29). Selon Akimoto *et al.* (29), l'aldostérone serait la principale hormone du SRAA responsable de l'apparition des lésions de MAT. Ces auteurs ont comparé des patients ayant une HTA maligne avec des lésions de MAT et des patients ayant une HTA maligne sans lésions de MAT et ont objectivé un taux plus important d'aldostérone dans le premier groupe.

### *La MAT rénale au cours de la néphropathie lupique (NL)*

L'incidence des lésions de MAT rénale au cours de la NL est estimée à 24% dans la littérature (30). Dans la présente étude, elle était de 14,5%. Chez les patients lupiques, les lésions de MAT rénale peuvent être secondaires à plusieurs contextes pathologiques (31-33) : un PTT associé, un SHUa associé, un SAPL secondaire, une sclérodémie associée, une HTA maligne, un traitement immunosuppresseur (en particulier les inhibiteurs de la calcineurine).

Le PTT peut se voir chez 1 à 4% des malades porteurs de LES (34). Le mécanisme physiopathologique responsable de l'association de ces 2 entités n'est pas entièrement élucidé et plusieurs hypothèses ont été énoncées :

- La constatation d'Ac anti-ADAMTS13 a été rapportée par Rieger *et al.* (35). Ils les avaient objectivées chez 13 % des 40 patients lupiques inclus dans leur étude. Selon ces auteurs, la présence de ces anticorps serait en rapport avec l'hyperactivation du système immunitaire au cours de cette maladie auto-immune et donc de la

sécrétion de plusieurs auto-anticorps dont les Ac anti-ADAMTS13.

- Les phénomènes inflammatoires observés au cours de la maladie lupique et les lésions endothéliales qui en découlent engendrent une sécrétion excessive de multimères de facteur von-Willebrand. La protéine ADAMTS13 se trouve alors saturée par cette sécrétion excessive de facteur von-Willebrand. Les multimères en excès vont s'accumuler au niveau de l'endothélium, entraînant ainsi une activation de la cascade de la thrombogénèse (36).

Le SHUa associé peut également expliquer les lésions de MAT au cours de la NL. En effet, l'implication de la voie alterne du complément a été aussi décrite. Au cours du LES, il existe une activation de la voie classique du complément. Ce phénomène amplifierait la génération d'activateurs des facteurs C3 et C5 entraînant ainsi l'activation de la voie alterne du complément (37).

Dans la présente étude, les lésions de MAT observées au cours de la NL étaient en rapport avec un SAPL secondaire dans 13 cas et sans cause évidente dans 6 cas.

### *La MAT en post transplantation rénale*

L'incidence des lésions de MAT chez les patients transplantés rénaux est variable d'une étude à l'autre de 0,8 et 3,3% (38-39). On distingue dans ce contexte les MAT de novo et la récurrence d'un SHUa en post TR (40).

La MAT chez les patients greffés inclus dans la présente étude était une MAT de novo pour tous les patients ; en rapport avec une toxicité aux anticalcineurines dans 3 cas, un rejet chronique à médiation humorale dans 1 cas, une infection à BK virus dans 1 cas, une réactivation d'une infection ancienne à CMV dans 1 cas, une origine multifactorielle chez 2 patients et inconnue chez un patient.

La MAT en rapport avec une toxicité aux anticalcineurines a été décrite dans la littérature (41-43) ainsi que celle au Sirolimus (44).

Concernant la MAT d'origine virale et dans notre cas secondaire au BK virus ou le CMV, l'explication physiopathologique a été décrite

dans la littérature (45-46). En effet, le CMV peut occasionner des lésions endothéliales par un mécanisme direct entraînant une agrégation plaquettaire et une activation des processus thrombotiques. La survenue des lésions de MAT dans les jours qui suivent une infection à CMV est un argument majeur d'imputabilité de cette infection dans l'apparition des lésions de MAT. Concernant le BK virus, sa réplication excessive serait en rapport avec une immunosuppression excessive. Le BK virus agirait directement au niveau de l'endothélium à l'instar de ce qui a été décrit pour le CMV (46-47).

Concernant, la MAT secondaire au virus de l'hépatite C (48), aucun cas n'a été détecté dans la présente étude et ceci malgré un taux important de portage chronique de l'hépatite C dans la population tunisienne des hémodialysés. Quant au rejet à médiation humorale, mécanisme physiopathologique responsable de l'apparition des lésions de MAT n'est pas encore clairement défini (49).

#### *La MAT rénale au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques*

Les facteurs de risque de survenue de MAT rénale post greffe de cellules souches hématopoïétiques sont multiples : avant la greffe : le conditionnement myéloablatif, essentiellement une irradiation corporelle totale (50). En postgreffe : la maladie du greffon contre l'hôte (51), les inhibiteurs de la calcineurine et les infections virales (CMV, adénovirus...) (52). Notre patient avait cumulé plusieurs facteurs de risque : une irradiation corporelle totale, une maladie chronique du greffon contre l'hôte, un traitement à base de ciclosporine et une réactivation d'une infection à CMV.

#### *La MAT rénale du postpartum*

Les lésions de MAT dans le post partum peuvent se voir au décours :

- d'un PTT congénital révélé surtout au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (53) ;
- d'un SHUa survenant surtout dans le post partum (54) ;
- d'un Hellp syndrome qui serait une forme de MAT touchant les sinusoides hépatiques et

la microcirculation rénale (55). Cependant les avis divergent concernant cette entité. En effet il a été rapporté que le Hellp syndrome était une entité à part entière et ne correspondait pas à une forme clinique particulière de MAT (56).

Dans la présente étude, 2 cas de MAT du post partum ont été rapportés. Le premier cas correspondait à un Hellp syndrome et le second cas était en rapport avec une prééclampsie.

#### *La MAT rénale au cours des néoplasies*

Les lésions de MAT rénale dans un contexte néoplasique, en particulier un myélome multiple ont été rapportées dans la littérature (57-58). En effet la présence d'une immunoglobuline monoclonale faciliterait l'apparition des lésions de MAT(59), d'une façon directe en lésant les cellules endothéliales et d'une façon indirecte en jouant un rôle d'inhibiteur des facteurs régulateurs de la thrombogénèse.

Un seul cas de myélome multiple associé à des lésions de MAT rénale a été rapporté dans cette étude.

#### *La MAT rénale au cours du SAPL primaire*

L'atteinte rénale liée à un SAPL est estimée de 2,7 à 9% des patients ayant un SAPL primaire (60). Le mécanisme physiopathologique responsable de l'apparition des lésions de MAT au cours du SAPL primaire est un sujet d'étude et non encore bien défini. Les lésions de MAT seraient en rapport avec une cytotoxicité directe des anticorps antiphospholipides au niveau de l'endothélium et des plaquettes. Ceci pourrait entraîner une surexpression des molécules d'adhésion et une dégranulation de ces dernières avec libération de facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse (61).

L'intervention du système du complément. Ceci a été attesté dans une étude expérimentale au cours de laquelle on a injecté des rats par des APL. Ceux qui avaient la fraction C5a du complément avaient développé une MAT rénale et ceux qui en étaient déficients n'avaient pas développé cette lésion (62). Cette hypothèse a été soutenue par des auteurs qui ont rapporté des observations de patients ayant un SAPL primaire

associé à une MAT rénale chez qui la prescription de l'Eculizumab avait amélioré la fonction rénale (63-64).

Un seul cas de SAPL primaire associé à des lésions de MAT a été rapporté dans cette étude.

#### *Une MAT rénale d'origine médicamenteuse*

La patiente décrite dans l'étude avait une néphropathie sous-jacente sur laquelle se sont greffées des lésions de MAT en rapport avec une toxicité médicamenteuse (les oestro-progestatives). En effet ces médicaments couramment utilisés peuvent être à l'origine de lésions de MAT avec un délai par rapport à la prescription du traitement variant de 3 semaines à 10 ans (65).

#### *La MAT rénale primitive au cours du SHU atypique*

Le SHUa est une pathologie rare dont l'incidence est estimée de 0.25 à 0.5 cas par an et par million d'habitants (66). Dans près de 70% des cas, le SHUa est d'origine génétique. Il est associé à des mutations de gènes codant pour les protéines régulatrices de la voie alterne du complément : le facteur H, CD46 ou MCP (membrane cofactor protein), le facteur I et les 2 protéines de la C3 convertase (le facteur B et le C3). Le SHUa est acquis dans 30% des cas en rapport avec la présence d'autoanticorps anti-facteur H (3,5).

Le principal mécanisme physiopathologique du SHUa est l'activation chronique et incontrôlée de la voie alterne du complément (4-5). Cette voie, contrairement aux deux autres voies du complément (la voie des lectines et la voie classique), est constamment active par hydrolyse spontanée du C3. L'activité de la voie alterne du complément est dans les conditions physiologiques soumises à un contrôle strict assuré par des facteurs régulateurs. Au cours du SHUa, le déficit en ces facteurs régulateurs entraîne une formation excessive du complexe d'attaque membranaire et par conséquent des lésions tissulaires et en particulier des lésions de MAT sont observées.

Un cas de SHUa en rapport avec un déficit en facteur H et I du complément a été rapporté dans

la présente étude. L'étude génétique n'a pas été réalisée chez notre malade.

Finalement, la principale limite de ce travail était le manque d'une exploration complète du complément surtout de sa voie alterne et le dosage de la protéine ADAMTS13.

En effet, il est indispensable de réaliser un bilan exhaustif systématique devant toute découverte de lésions de MAT sur les PBR afin de comprendre le mécanisme physiopathologique de ces lésions vasculaires et d'agir en conséquence. Les recommandations de l'organisation « Mayo Clinic » (6) proposent tout un bilan systématique incluant en particulier l'exploration complète du système du complément et le dosage de l'activité de la protéine ADAMTS13.

Les points forts de cette étude étaient : la longue période d'étude de 16 ans, le nombre important de patients, le fait que tous les patients aient bénéficié d'une PBR, qui est le seul examen permettant de confirmer le diagnostic de la MAT rénale, la richesse des données histologiques, la diversité et la multitude des contextes pathologiques au cours desquels une MAT rénale a été observée.

Le principal point faible de ce travail était le caractère rétrospectif de l'étude, basée sur le recueil des données à partir des dossiers médicaux qui étaient parfois incomplets, avec des données manquantes ne permettant pas l'analyse complète et homogène de tous les cas.

#### **Conclusion**

La MAT rénale est fréquemment secondaire et s'associe à plusieurs contextes pathologiques. Certes, Elle est rarement primitive, cependant un SHUa/PTT sous-jacents expliquant la survenue de ces lésions vasculaires devrait toujours être recherchés.

#### **Conflit d'intérêt**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

#### **Contribution des auteurs**

M. Jerbi, I. Rahali : collecte des données ;  
M. Jerbi, I. Rahali H. Daoud: rédaction du texte intégral;

R. Goucha, R. Aoudia: pathologiste rénale, analyse et interprétation des résultats;

I. Gorsane, H. Gaied: supervision et approbation de la version finale ;

T. Ben Abdallah, R. Goucha: approbation de la version finale.

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

## Références

1. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018; **13** (2): 300-317.
2. Bahloul M, Dammak H, Kallel H, Khlaf-Bouaziz N, Ben Hamida C, Chaari A, *et al.* Les microangiopathies thrombotiques. Incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise en charge thérapeutique et pronostic. *Journal des Maladies Vasculaires* 2007; **32** (2): 75-82.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*, août 2014; **371** (7): 654-66.
4. Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, *et al.* SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques. *La Revue de Médecine Interne* 2017; **38** (12):817-24.
5. Bowen EE, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2018; **314** (3): F454-61.
6. Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, *et al.* Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clinic Proceedings* 2016; **91** (9): 1189-211.
7. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron* 2012; **120** (4): c179-84.
8. Narkiewicz K, Redon J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 2013; **22**: 193-278
9. Buob D, Decambon M, Gnemmi V, Frimat M, Hoffmann M, Azar R, *et al.* Collapsing glomerulopathy is common in the setting of thrombotic microangiopathy of the native kidney. *Kidney Int* 2016; **90** (6): 1321-31.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of*

*Thrombosis and Haemostasis* 2006; **4** (2): 295-306.

11. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; **162** (2): 311-316.
12. Asamiya Y, Moriyama T, Takano M, Iwasaki C, Kimura K, Ando Y, *et al.* Successful Treatment with Rituximab in a Patient with TTP Secondary to Severe ANCA-Associated Vasculitis. *Internal Medicine* 2010; **49** (15): 1587-1591.
13. Wu J, Chen X, Xie Y, Yamanaka N, Shi S, Wu D, *et al.* Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; **20** (4): 719-727.
14. Kościelska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszk M, Żabińska M, Klinger M. The Complement Cascade and Renal Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2014; **62** (1): 47-57.
15. Ferreira AC, Carvalho F, Santos AR, Nolasco F. Kidney dysfunction in renal amyloidosis: does the complement system play a part in hereditary ATTRV30M and iatrogenic ATTR amyloidosis? *Port J Nephrol Hypert* 2019; **33** (2): 91-92.
16. Onda K, Ohsawa I, Ohi H, Tamano M, Mano S, Wakabayashi M, *et al.* Excretion of complement proteins and its activation marker C5b-9 in IgA nephropathy in relation to renal function. *BMC Nephrology*, déc 2011; **12**(1): 64.
17. Daha MR, van Kooten C. Role of complement in IgA nephropathy. *Journal of Nephrology*, févr 2016; **29**(1): 1-4.
18. Zhang J-J, Jiang L, Liu G, Wang S-X, Zou W-Z, Zhang H, *et al.* Levels of Urinary Complement Factor H in Patients with IgA Nephropathy are Closely Associated with Disease Activity. *Scandinavian Journal of Immunology* 2009; **69** (5): 457-464.
19. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2017; **91** (3): 539-551.
20. Agrawal V, Vaidya CK, Ye J, Freeman J, McKiernan C, Blier PR, *et al.* Concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura and ANCA-associated vasculitis in an adolescent. *Pediatric Nephrology* 2011; **26** (8): 1317-1320.
21. Yamauchi Y, Nagatoya K, Okuno A, Fujii N, Inoue T. Successful treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura complicated with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Clinical Kidney Journal* 2010; **3** (3): 279-281.

22. Nagai K, Kotani T, Takeuchi T, Shoda T, Hata-Kobayashi A, Wakura D, *et al.* Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with repeated plasma exchange in a patient with microscopic polyangiitis. *Modern Rheumatology* 2008; **18** (6): 643-646.
23. Vega-Cabrera C, Del Peso G, Bajo A, Picazo M-L, Rivas-Becerra B, Benitez A-L, *et al.* Goodpasture's syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to an ADAMTS-13 deficit. *International Urology and Nephrology*, déc 2013; **45** (6): 1785-1789.
24. Nasri H. Thrombotic Microangiopathy in IgA Nephropathy. *J Renal Inj Prev* 2013; **2** (2): 41-45.
25. Coppo P. Microangiopathies thrombotiques secondaires. *La Revue de Médecine Interne* 2017; **38** (11): 731-736.
26. Łoboda A, Mucha O, Podkalicka P, Sobczak M, Miksza-Cybulska A, Kaczara P, *et al.* Kidney injury by cyclosporine A is aggravated in heme oxygenase-1 deficient mice and involves regulation of microRNAs. *Acta Biochim Pol* 2018; **65** (4): 613-620.
27. Espinosa G. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; **63** (6): 730-736.
28. Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *Journal of the American Society of Hypertension* 2016; **10** (4): 352-359.
29. Akimoto T, Muto S, Ito C, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, *et al.* Clinical Features of Malignant Hypertension with Thrombotic Microangiopathy. *Clinical and Experimental Hypertension* 2011; **33** (2): 77-83.
30. Song D, Wu L, Wang F, Yang X, Zhu D, Chen M, *et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013; **15** (1): R12.
31. Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, Kubo K, Setoguchi K, Satoh T, *et al.* Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology* 2003; **22** (4-5): 355-358.
32. Cheung WY. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus – distinct entities or overlapping syndromes? *Transfusion and Apheresis Science* 2006; **34** (3): 263-266.
33. Zheng T, Haitao Z, Weixin H, Caihong Z, Huiping C, Zhihong L, *et al.* Clinical-Pathological Features and Prognosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients with Lupus Nephritis. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; **338** (5): 343-347.
34. Ramírez Duque N, García Morillo JS, Andreu Álvarez J, Martino Galiana ML. Púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico y tratamiento de rescate con ciclofosfamida. *Revista Clínica Española* 2005; **205** (10): 520-522.
35. Rieger M. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; **106** (4): 1262-1267.
36. Schwameis M, Schörgenhofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thrombosis and Haemostasis*, juill 2015; **113** (04): 708-718.
37. Bao L, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: The Good, the Bad, and the Unknown. *Seminars in Nephrology* 2007; **27** (1): 69-80.
38. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran M-H. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep* 2017; **9** (2): 7053.
39. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: A comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; **41**(2): 471-479.
40. Fraison J-B, Pernin V, Alméras C, Vetromile F, Frémeaux-Bacchi V, Mourad G. Microangiopathie thrombotique de novo post-transplantation rénale révélant un déficit en facteur H et en facteur I. *La Revue de Médecine Interne* 2011; **32** (6): e81-83.
41. Bren A, Pajek J, Grego K, Buturovic J, Ponikvar R, Lindic J, *et al.* Follow-up of Kidney Graft Recipients With Cyclosporine-Associated Hemolytic-Uremic Syndrome and Thrombotic Microangiopathy. *Transplantation Proceedings* 2005; **37** (4): 1889-1891.
42. Caires RA, Marques IDB, Repizo LP, Sato VAH, Carmo LPF, Machado DJB, *et al.* De Novo Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Clinical Features, Treatment, and Long-Term Patient and Graft Survival. *Transplantation Proceedings* 2012; **44** (8): 2388-2390.
43. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; **125** (4): 616-618.
44. Crew RJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, Stern L, Goldstein M, Hardy M, *et al.* De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; **20** (1): 203-209.
45. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo Thrombotic

- Microangiopathy Induced by Cytomegalovirus Infection Leading to Renal Allograft Loss. *American Journal of Nephrology* 2010; **32** (5): 491-496.
46. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2011; **4** (2): 51-59.
  47. Bulut C, Oguz EG, Canbakan B, Ayli D. BK virus-related thrombotic microangiopathy in a kidney transplant recipient. *Indian Journal of Transplantation* 2015; **9** (4): 155-8.
  48. Baid S, Pascual M, Williams WW, Tolckoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, *et al.* Renal Thrombotic Microangiopathy Associated with Anticardiolipin Antibodies in Hepatitis C-Positive Renal Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10** (1): 146-153.
  49. Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, *et al.* De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies-Role of Antibody-Mediated Rejection: De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allografts. *American Journal of Transplantation* 2010; **10** (8): 1804-1811.
  50. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney International* 2000; **58** (2): 903-918.
  51. Martinez MT, Bucher C, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA, *et al.* Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2005; **36** (11): 993-1000.
  52. Abboud I, Pillebout É, Nochy D. Complications rénales au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Néphrologie & Thérapeutique* 2014; **10** (3): 187-199.
  53. Barba T, Pasquet F, Gallay L, Coppere B, Veyradier A, Hot A. Microangiopathie thrombotique du post-partum. *La Revue de médecine interne* 2011; **32**: S99-S191.
  54. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou I, Panagidou A, Demetriou K, Zavros M. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014; **8** (1): 307.
  55. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfusion and Apheresis Science* 2016; **54** (2): 199-202.
  56. Pourrat O, Angibeau H, Boileau A, Voultoury J, Chatellier D, Pierre F. Le syndrome HELLP sévère du postpartum est-il une forme clinique particulière de la microangiopathie thrombotique ? À propos d'une série de cinq cas. *La Revue de Médecine Interne* 2010; **31**: S403.
  57. Alpay N, Uzun S, Bahat G, Yavuz S, Erten N, Tascioglu C. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with multiple myeloma. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2008; **19** (5): 439-441.
  58. Chugh S, Kichloo A, Jafri F, Yusvirazi L, Lerner R. Multiple Myeloma as the Underlying Cause of Thrombotic Microangiopathy Leading to Acute Kidney Injury: Revisiting a Very Rare Entity. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 2017; **5** (3): 1-4.
  59. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney International* 2017; **91**(3): 691-698.
  60. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International* 2017; **91** (1): 34-44.
  61. Brandt KJ, Kruihof EKO, de Moerloose P. Receptors involved in cell activation by antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Research* 2013; **132** (4): 408-413.
  62. Seshan SV, Franzke C-W, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2009; **114** (8): 1675-1683.
  63. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, *et al.* Eculizumab in Acute Recurrence of Thrombotic Microangiopathy After Renal Transplantation: Eculizumab, TMA and Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; **11** (11): 2523-2527.
  64. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noël L-H, *et al.* Eculizumab Improves Posttransplant Thrombotic Microangiopathy Due to Antiphospholipid Syndrome Recurrence but Fails to Prevent Chronic Vascular Changes: Eculizumab and Antiphospholipid Syndrome Recurrence. *American Journal of Transplantation* 2013; **13** (8): 2179-2185.
  65. Shirai H, Yashima J, Tojimbara T, Honda K. Thrombotic microangiopathy caused by oral contraceptives in a kidney transplant recipient: TMA caused by oral contraceptives. *Nephrology*, juill 2016; **21**: 41-43.
  66. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship THJ, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM* 2016; **109** (1): 27-33.